

有機触媒を用いたステロイドおよび軸不斉分子の新 規高立体選択的合成および固相担持型 diphenylprolinol alkyl etherの開発

著者	越野 晴太郎
号	92
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	理博第3336号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00131735

論文内容要旨

(NO. 1)

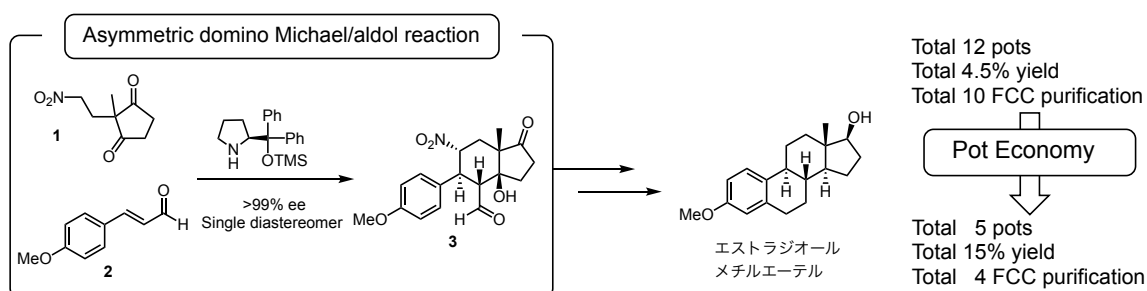
氏 名	越野晴太郎	提出年	令和 2 年
学位論文の 題 目	有機触媒を用いたステロイドおよび軸不斉分子の 新規高立体選択的合成 および 固相担持型 diphenylprolinol alkyl ether の開発		

論文目次

序論

序論では有機合成における触媒の重要性および近年発展がめざましい有機触媒について紹介し、本研究の背景となる有機触媒 **diphenylprolinol silyl ether** を用いた不斉反応について述べたのち、本博士論文の概要について述べた。

第一章. 有機触媒を用いたエストラジオールメチルエーテルの 5-ポット合成

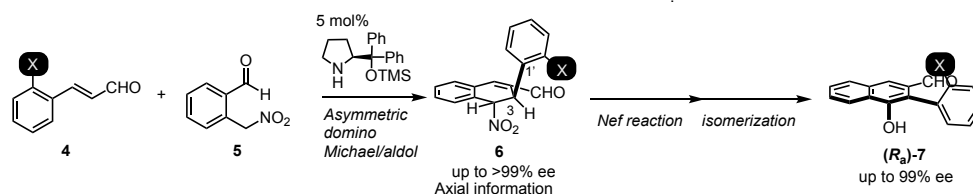


第一章では有機触媒を用いた不斉ドミノ反応を開発し、ステロイドの部分骨格である多置換ビシクロ[4.3.0]ノナン 35 の高立体選択的な合成法を開発した。また、これを用いてステロイド・エストラジオールメチルエーテルの全合成を達成した。さらにこれを **Pot-Economy** の概念に則り再度最適化し、**5-Pot** での全合成を達成した。

第二章. 軸に関する立体化学情報の反転を伴う有機触媒を用いた軸不斉分子の新規合成法とその反応機構

第二章では σ 置換芳香環を有する不飽和アルデヒドと 2-ニトロメチルベンズアルデヒドとの不斉ドミノ Michael/aldol 縮合によって得られる光学活性ジヒドロナフタレンについて C3-C1'結合軸に対して単一の軸異性体として得られることを見出し、中心不斉を取り除くことによる軸不斉分子への変換法を確立した。本系においては以前に見出した反応系と異なり、芳香化において軸の立体化学情報の完全な反転を伴い、(*R_a*)の絶対立体配置を有する軸不斉化合物を高立体選択的に与えた。その反応機構に関して実験的、計算化学的な検討を行い、中間体の C3-C1'結合軸に関する立体化学情報が熱力学的安定性によって規定されていることを明らかとし、この軸に関する立体選択性が反応過程におい

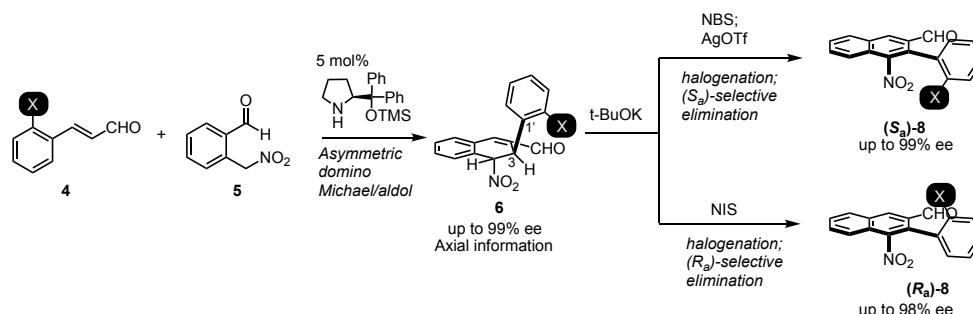
て一度失われ、その後再度芳香化する過程において再定義されるという興味深い反応機構を明らかにした。



以上の研究から、 σ 位に置換基を有する芳香環を持った出発原料を用いた有機触媒不斉ドミノ反応と続く芳香化による軸不斉化合物の立体選択的合成は、いずれも高い立体選択性で目的の軸不斉化合物を与える。一方で最終物の軸不斉の絶対立体配置は必ずしも中間体の軸の立体化学情報と一致するわけではなく、その立体化学情報の取り扱いと物理化学的特性に関しては注意すべきであるという知見を得た。また、本研究成果は中心不斉と軸に関する立体化学情報の両方を有する分子から中心不斉を取り除く過程において、反応経路および反応機構によって中間体の軸の立体化学情報が保持されるおよび反転されるという、いずれの立体選択性をも取り得ることを示唆しており、筆者はこれに着目し後述する軸不斉化合物のエナンチオダイバージェント合成法の開発へと発展した。

第三章. 軸不斉分子の新規高立体選択的エナンチオダイバージェント合成法

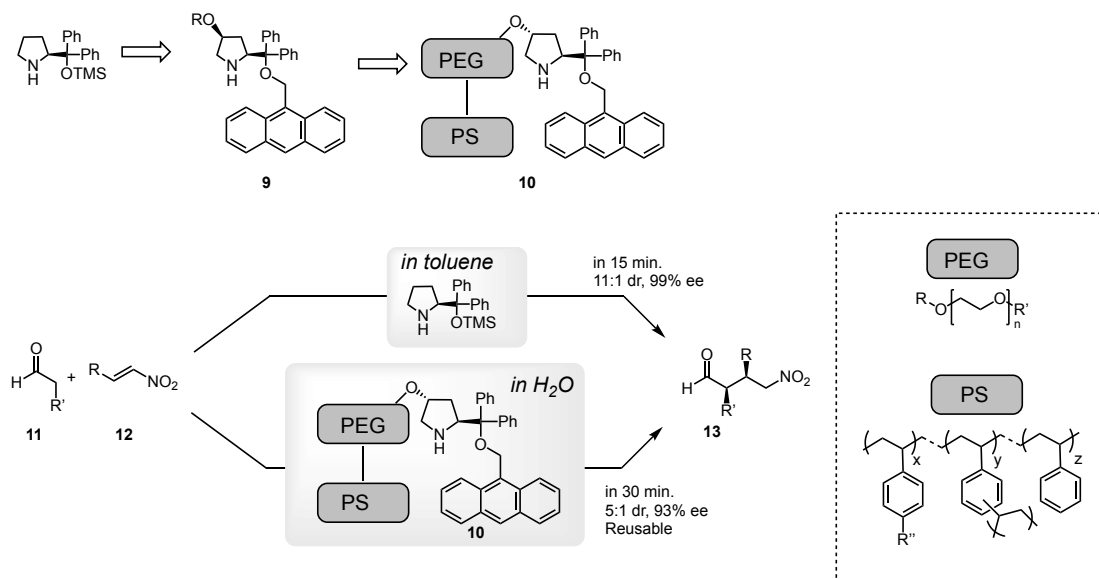
第三章では、前章で見出した炭素-炭素結合軸の立体化学情報を利用した軸不斉分子の構築法から着想を得て、軸不斉分子の触媒的不斉源を用いたワンポットかつエナンチオダイバージェントな合成法を開発した。本反応は有機触媒不斉ドミノ Michael/aldol 反応と続くニトロナートの発生、ニトロナートのハロゲン化およびハロゲン化水素の脱離による芳香化からなり、これらを全てワンポットにて高収率かつ高立体選択的に行うことができる。本手法は様々な置換基を有する基質に対し広い適用範囲を持ち、軸不斉 1-ニトロナフタレンの両エナンチオマーをそれぞれいずれも高い立体選択性で合成することができる。また合成した軸不斉 1-ニトロナフタレンは様々な官能基変換をその光学純度を損なうことなく行うことができる有用なビルディングブロックである。また筆者は本エナンチオダイバージェント現象の発生する反応機構として、系中で発生する中間体の補足および反応性の検討から、ハロゲン化水素の脱離による芳香化段階がエナンチオダイバージェントの発生段階であり、銀を用いた酸性条件下では(S_a)体が、塩基性条件下では(R_a)体が選択性に得られることを明らかにした。



第四章. 固相担持型 diphenylprolinol alkyl ether の開発とその活性評価

有機触媒ジフェニルプロリノールの再利用性の向上を目指しこれをポリマーへと担持した固相担持型有機触媒の開発を行った。一般に触媒をポリマー担持するとその反応性が低下することが知られ

ている。これに対し様々なポリマーへの担持を検討し高活性かつ再利用容易な固相担持型有機触媒の開発を行なった。検討の結果、両親媒性ポリマーである **PS-PEG** に対し、頑強かつかさ高いアントリルメチルエーテル部位を有するモノマー触媒を担持することで固相担持型有機触媒を開発し、水中で反応を行うことにより、本ポリマー触媒がモノマー触媒と同等の反応性を示すことを見出した。またその際高い立体選択性が発現し、様々な基質において反応が進行することを見出した。また、その回収再利用についても検討したところ、回収は容易であるがその反応性が再利用に伴い低下することがわかった。この知見は今後本触媒を固定化するにあたり、脆弱なシリルエーテル部位の開裂以外にもその再利用に伴う活性の低下の原因があることを示唆する結果である。



結論

結論では上記成果について要約を行い、本研究で得られた成果について総括した。

論文審査の結果の要旨

本博士論文は、有機触媒を用いた不斉ドミノ反応を鍵反応とするステロイドの短工程合成、不斉配位子や不斉有機触媒として広く利用されている軸不斉分子の、有機触媒を用いた立体選択的かつ効率的合成、さらに固定化有機触媒の開発について述べたものである。

第一章では、有機触媒を用い新たに開発した不斉ドミノ Michael/aldol 反応を基盤として、ステロイドの一種であるエストラジオールメチルエーテルの 5-pot 合成を達成した。本合成は当該化合物の現在最少ポット数での合成である。第二章では、有機触媒を用いて、中心不斉を有する光学活性ジヒドロナフタレンを合成し、その芳香化により軸不斉分子のワンポット合成を行った。またこの際に芳香化の過程で軸に関する立体化学情報が反転する現象を見出し、その反応機構を明らかにした。第三章では、第二章の結果を受け単一の不斉源から合成された光学活性中間体より軸不斉化合物の両エナンチオマーを合成する、エナンチオダイバージェントな合成法を見出した。本手法は、天然から入手困難な不斉源のエナンチオマーを用いることなく、同一の不斉源から目的物の両エナンチオマーを合成できる点で優れた合成法である。第四章では有機触媒ジフェニルプロリノールシリルエーテルの再利用性向上のため、ポリマーへ担持した新規有機触媒の開発を行った。モノマー触媒およびポリマーについて種々検討を行い、PS-PEG へ担持した固定化有機触媒が水中においてモノマー触媒とほぼ同等の高い反応性を示すことを見出し、またこの触媒が容易に回収可能であることを明らかにした。本結果はモノマー触媒を固相に担持すると反応性が低下するという有機触媒の課題を克服した、固相担持型有機触媒の発展において重要な知見である。

以上、本研究は有機合成化学の分野に画期的な貢献をするものであり、自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって、越野晴太郎提出の博士論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。